

Cadhérines

INTRODUCTION

Au cours de l'année 1982, les recherches sur les systèmes permettant sous la dépendance du calcium la réalisation d'une adhésion cellule-cellule, (en anglais **Calcium-Dependent cell-cell adhesion Systems = CDS**) ont été mis en évidence dans une large variété de cellules à la fois sur des lignées cellulaires en culture et au niveau de tissus embryonnaires. Tout d'abord identifié par [son poids moléculaire d'environ 140 kDa, en 1984](#), un candidat probable pour participer au contact cellule-cellule sous en présence de calcium fut baptisée **la Cadhérine**.

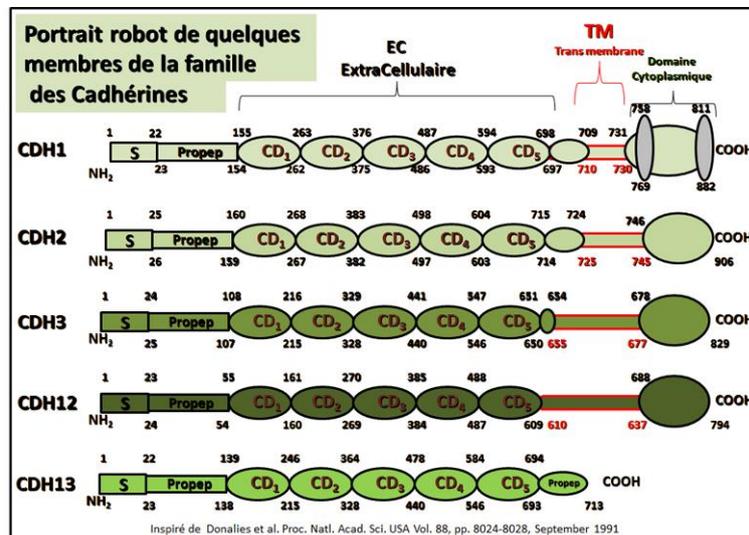
La Cadhérine

Rapidement il va être proposé de subdiviser cette classe de protéines, les **Cadhérines**, en sous classe selon le type de tissu dans lequel on les rencontre. Chronologiquement le type **E-Cadhérine**, possède un PM d'environ 124 kDa fut également identifié sous les termes suivants : **Uvomoruline**, et/ou **cell-CAM 120/80** se trouve plus particulièrement dans les cellules épithéliales, et dans le Foie. Puis les recherches dans le cerveau et plus particulièrement au niveau des neurones il a été défini le type **N-Cadhérine**. Puis on parlera du type **P-Cadhérine** que l'on va trouver dans le placenta. Une préparation protéique à partir d'un muscle cardiaque chez le poulet permet l'identification d'une nouvelle cadhérine avec un **PM d'environ 135 kDa** qui est plus spécifiquement associé aux jonctions adhérentes dans les membranes du muscle cardiaque riches en disques intercalaires. On parle alors de la protéine **A-CAM-135**.

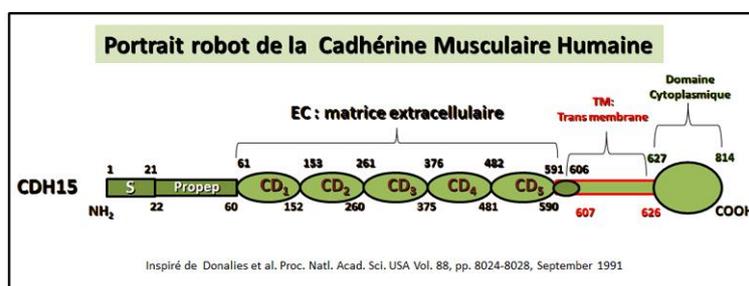
Il faudra attendre l'année 1991 pour que dans le muscle une entité baptisée, **M-Cadhérine** soit identifiée. Progressivement les découvertes se succèdent et on identifie une autre cadhérine qui va être baptisée la **Cadhérine-T** au niveau du système nerveux. Cette dernière, le **Cadhérine-T** sera finalement identifiée comme **la protéine majeure du sarcolemme de la cellule cardiaque**. Avec cependant une terminologie qui variait selon les auteurs pour désigner cette cadhérine comme en témoigne le travail suivant qui donne les différentes appellations qui sont **H-cadhérine, et/ ou T-cadhérine puis finalement CHD13**. Car en effet, multiplicité des formes de Cadhérines oblige à une classification plus systématique et il fut adopté une codification avec un chiffre pour mieux identifier chaque membre de cette nombreuse famille. On en dénombre actuellement 24 formes différentes.

| Tableau récapitulatif des quelques séquences de Cadhérines | | | |
|---|-----------|---------------|-------------------|
| Protéine | PM | Gène | Site d'expression |
| CDH1 | 97,46 kDa | 16q22.1 | Épithélium, Foie |
| CDH2 | 99,81 kDa | 18q12.1 | Neurone |
| CDH3 | 91,42 kDa | 16q22.1 | Placenta |
| CDH12 | 88,33 kDa | 5p13-p14 | Neurone |
| CDH13 | 78,29 kDa | 16q24.2-q24.3 | Cœur |
| CDH15 | 88,92 kDa | 16q24.3 | Muscle |

Pour plus de détails le tableau suivant récapitule les données de séquence sur les Cadhérines humaines les plus courantes. On peut consulter divers détails sur la base de données suivante en relation avec ces **Cadhérines** respectivement : [P12830](#) ; [P19022](#) ; [P22223](#); [P55289](#); [P55290](#); et [P55291](#).

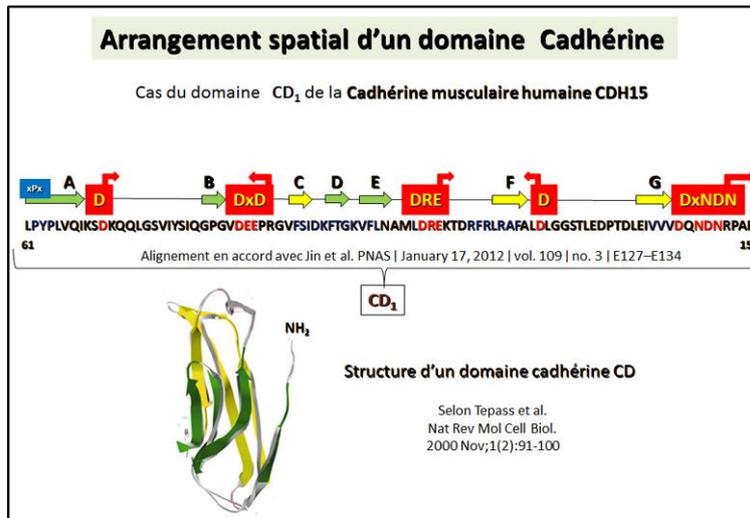


L'ensemble des données de séquences indique une organisation particulière de cette protéine d'environ 800 résidus et comme cela est représenté dans l'illustration ci-contre. On va déterminer plusieurs zones bien spécifiques. On distingue une zone N-terminale d'une vingtaine de résidus (peptide signal) suivie par une séquence d'environ 100 résidus dite pro-peptide. Le centre est composé d'une succession de 5 régions répétitives d'environ 100-110 résidus qui sont les domaines Cadhérines (domaines CD identifiables par un chiffre de 1 à 5) et qui seront localisés au niveau de la matrice extracellulaire puis la portion trans membranaire courte d'environ une dizaine de résidu. La portion des 200 résidus C-terminaux composeront la partie Cytoplasmique de la protéine. Avec comme chef de file la Cadhérine CDH1 sont présentés diverses protéines de la famille des Cadhérines. Sur la CDH1 sont indiquées dans la partie cytoplasmique 2 zones grisées, régions qui servent plus particulièrement à une association spécifique avec les protéines référencées comme CTNND1 et PSEN1 (758-769) et les Caténines de formes alpha, bêta et gamma (811-882).



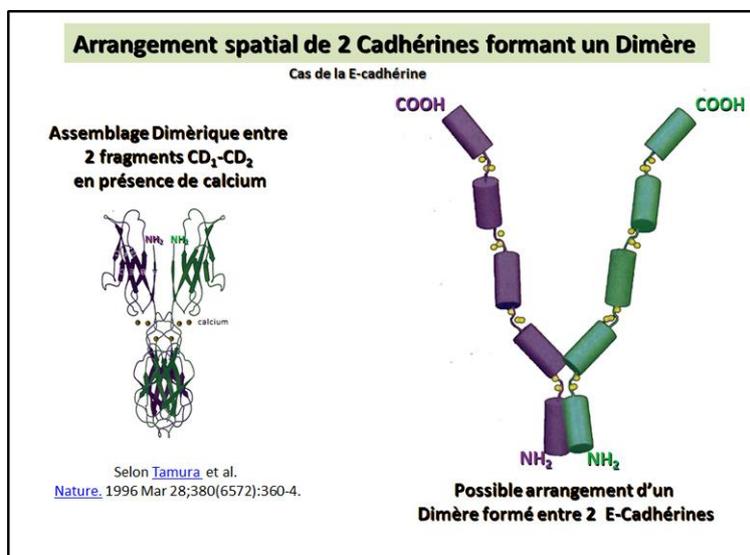
Sur une illustration indépendante est présenté la Cadhérine musculaire CDH15 qui présente en position N-terminale juste après le peptide signal, une région dite « pro-peptide » de seulement environ 50 résidus, l'organisation et la présence des 5 domaines CD étant par ailleurs similaire.

Cadhérines et adhésion



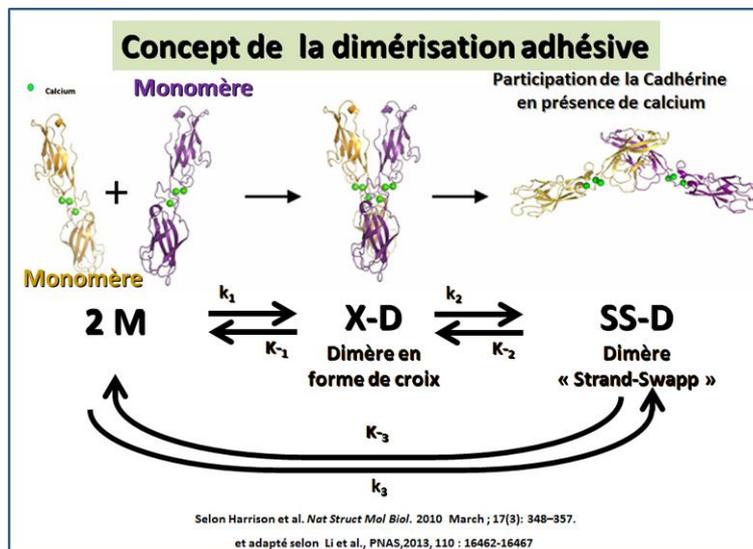
La participation des Cadhérines dans [l'organisation structurale du contact d'adhésion](#) qui existe entre 2 cellules est établie depuis les années 1995. Avec les récentes données on peut établir que l'organisation du domaine CD (séquence d'environ 100-110 résidus spécifique de la Cadhérine), permet d'abord de mieux identifier la structure interne d'un tel domaine. Une illustration en prenant la séquence du domaine CD1 de la Cadhérine musculaire CDH15 permet comme le montre l'illustration ci-contre de mieux évaluer sa conformation spatiale. En rouge sont indiqués les résidus important de cette séquence en particulier pour la future liaison du calcium.

Progressivement on va identifier le rôle du calcium dans l'organisation des domaine CD entre eux et des études détaillées en particulier sur la Cadhérine de type E (CDH1) montre que le calcium permet la réalisation d'une organisation spécifique de ses 2 premiers domaines CDH1 et CDH2 et de plus permet de voir que dans cet assemblage il y a formation d'un dimère de Cadhérine en assemblant de manière spécifique 2 molécule de Cadhérine dont l'organisation complète figure dans l'illustration ci-contre comme cela est rapporté en [détail dans l'article en référence](#). En fait une étude détaillée donne le principe de la dimérisation par la rencontre de [voisinage du domaine CDH1 de 2 Cadhérines](#) dans le cas des Cadhérines classiques et une récente étude en [RMN du proton](#) donne l'identification des résidus impliqué dans le **processus de la dimérisation** des Cadhérines.

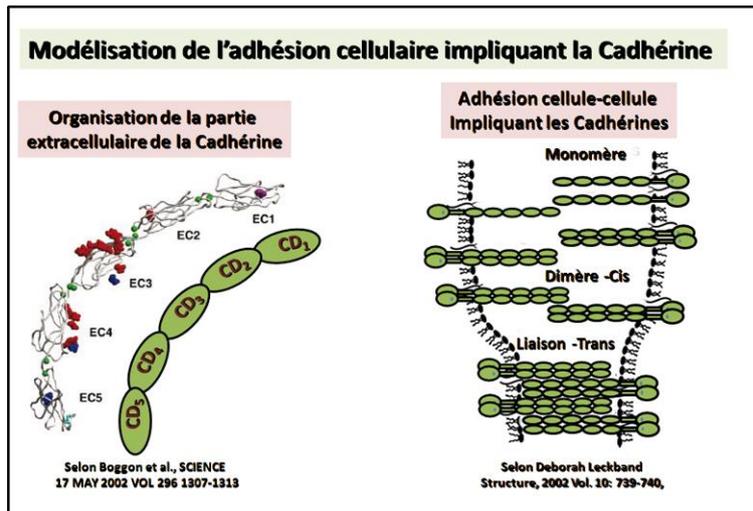


Cependant si la liaison avec le calcium était bien présente sur la Cadhérine de type N (CDH2) il apparaît que [des différences existent quant à la formation du dimère](#). Par rapport à celle trouvée avec la Cadhérine-E. dans ce travail l'analyse concerne la détermination de la structure cristalline du fragment CD1-CD2 de **la N-Cadhérine**. Les sites de liaison du calcium sont similaires à ceux observés avec **la Cadhérine-E** mais il n'est pas observé une association dimérique similaire ce qui va suggérer une possibilité d'**existence pour des conformations actives et inactives**.

Alors, l'équivalence [entre les domaines CD fut revisitée](#) et fonction adhésive de Cadhérines classiques semble être codée principalement dans leurs domaines CD1, (également noté EC1, tandis que les autres domaines peuvent agir, en partie, comme des «séparateurs» pour obtenir un espacement intercellulaire optimale. Ainsi on va établir qu'une **Cadhérine monomérique** était susceptible d'être **inactive**. Progressivement la formation en dimères de type cis, fut présentée comme pouvant exister **seulement entre des Cadhérines du même type**. Cependant dans des cas particuliers la formation spécifique de cis-hétérodimères entre des [Cadhérines de type N et R](#)-furent démontrées comme **capable de former des complexes dimériques**.



Des analyses réalisées en 1994 définissent une nouvelle Cadhérine, [dite la Cadhérine-C](#), après une étude **chez le Xenopus**. On trouve au niveau de cette Cadhérine les 5 zones répétitives [identifiée comme CEC \(de 1 à 5\)](#) et des nombreuses études furent alors engagées pour mieux établir la conformation de cette zone extracellulaire des Cadhérines. Des analyses sur une [résolution du cristal à 3,1 Angström](#) permirent d'établir la structure de l'ensemble du domaine extracellulaire fonctionnel de la Cadhérine-C, comme un **représentant de la forme classique des Cadhérines**. Puis la matérialisation et la modélisation de **l'assemblage monomérique puis dimérique** et les versions [cis et trans furent résolues](#) comme le montre le schéma ci-contre.



De nombreuses études suivirent avec de nouvelles images de cristallographie qui donnèrent des variations dans les assemblages en fonction de la nature de la Cadhérine analysée. On classe en fait les Cadhérines en plusieurs sous-famille, classique, classique divergente, de type I, de type II, etc. Par exemple, pour [la Cadhérine de type II](#), la formation de dimères est favorisée à un pH bas et la présence de calcium, ce qui indique un rôle pour le calcium dans ce mécanisme avec une possible permutation des zones dites EC1 au cours de la dimérisation. Le fait qu'une Cadhérine en tant que monomère est capable selon une cinétique rapide de s'associer avec un autre monomère pour prendre une configuration notée X-dimère. De tels X-dimères sont alors susceptibles de s'apparier de manière adjacente les uns aux autres, ce qui permet une lente transition vers un état formant un brin dimérique. Un schéma figure ci-contre pour illustrer une telle [cinétique de conformation en 2 étapes distinctes](#).

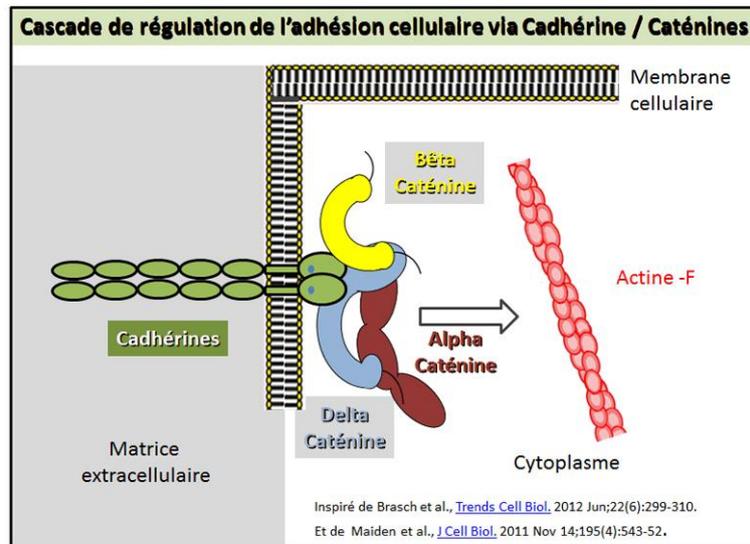
Puis progressivement des différences apparaissent pour ce qui concerne la Cadhérine de type T ([Cadhérine-T](#)), des Cadhérines que l'on classe comme étant légèrement divergente par rapport à la Cadhérine dite classique comme c'est le cas pour la [Cadhérine-VE](#), les Cadhérines qui sont [de type I](#).

La Cristallographie aux rayons X donne une image détaillée des facteurs structurels et énergétiques qui contrôlent [la dimérisation de type adhésif](#) des Cadhérines, et on va formuler le concept d'un échange des brins durant la dimérisation. Ces diverses analyses portent aussi bien sur l'utilisation de diverses sources de Cadhérine comme par exemple la [Cadhérine-N](#), que sur une analyse de plus en plus poussée des données de [résonance magnétique](#). Ces diverses approches permettant de formuler des équations indiquant les différentes étapes du passage d'un monomère à un dimère stable et adhésif par échange de brin (Stand-Swapping dimer).

Cadhérines et partenaires

Si la partie extracellulaire de la Cadhérine suscita de nombreuses recherches, l'extrémité C-terminale de la protéine, environ 200 acides aminés plonge dans le cytoplasme et y réalise de nombreuses associations. Dès [1989 on identifia 3 protéines indépendantes structurellement](#) dont le poids moléculaire est respectivement de 102, 88 et 80 kDa. Ces nouvelles protéines furent nommées les Caténines alpha, bêta et gamma respectivement, non provenant du terme signifiant **chaîne en latin = Catena**) et dont la fonction majeure serait de lier le calcium avec diverses structures du cytosquelette.

En 1991 il apparaît que la forme [alpha de la Caténine](#) possède un certain degré d'homologie avec la Vinculine. La fonction de la Cadhérine subit l'action de la Caténine Alpha au [niveau de son organisation cellulaire](#). Ainsi dès 1993 **les Caténines** sont envisagés [comme des médiateurs](#) pour les fonctions cytoplasmiques des Cadhérines avec une répercussion sur [la régulation du contact cellule-cellule](#). Puis en 1999 une nouvelle entité [la Caténine Delta](#) participe à une association avec les Cadhérines. Ainsi le mécanisme d'adhésion [lié à la partie des Cadhérines plongeant dans la matrice extracellulaire](#), et les relations dans le cytoplasme va donc d'une part impliquer une forte relation entre les [Cadhérines et le réseau d'actine](#) sous membranaire ce qui va mener à la découverte d'une importance non négligeable de [ces partenaires que l'on va baptiser les Caténines](#), en particulier au cours du développement.



Un schéma résume comme montré dans une illustration présentée ci-contre que la partie la zone répétitive des 5 domaines « CD » de la Cadhérine sont associées via une petite portion trans membranaire à la zone C-terminale de la Cadhérine qui va réaliser un contact avec la p120-Caténine (=Delta-Caténine), qui sera en interaction avec la Bêta-Caténine qui associée à la forme Alpha-Caténine permet d'obtenir un [lien avec le réseau de F-actine cytoplasmique](#). Cet agencement permet une [régulation efficace de l'adhésion cellulaire](#).

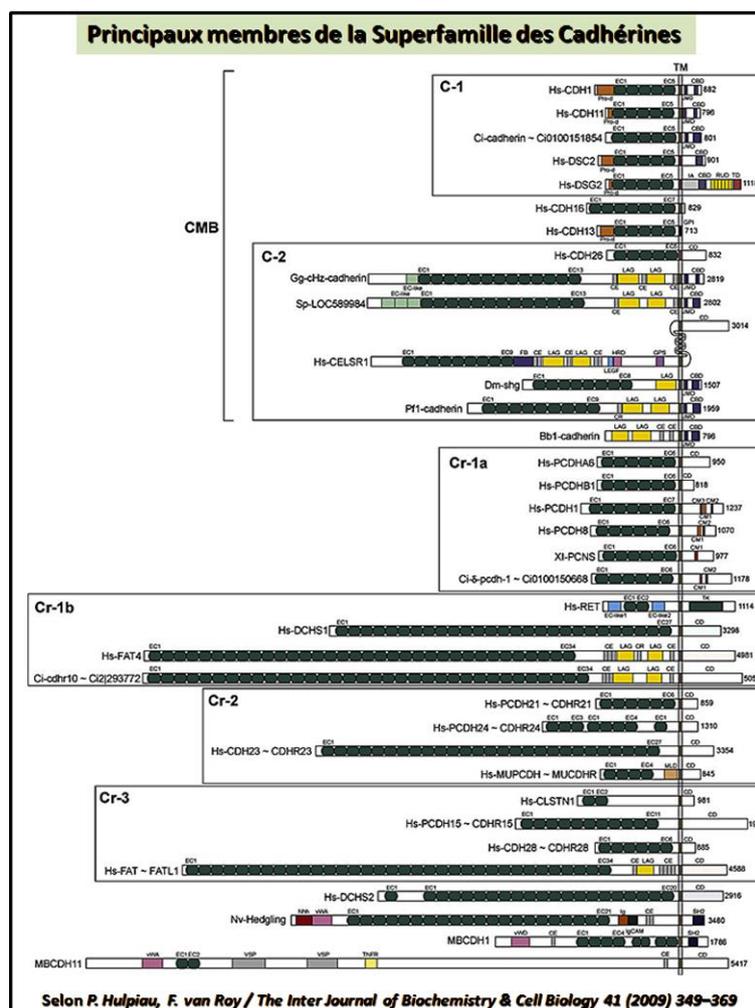
Rôle des Cadhérines

Depuis l'origine de leur découverte les Cadhérines sont des [molécules clés pour réaliser l'adhésion](#) entre des cellules. A partir des années 1990 un bilan sur la découverte des protéines qui participent à l'adhésion cellulaire montre que ces dernières sont nombreuses et variées et dans [le cas du muscle](#) elles jouent un rôle de [régulateur de la morphologie musculaire](#) et participent ainsi au [développement du muscle lui-même](#).

Dans **le muscle strié** en développement on va identifier la forme [la Cadhérine-M](#) et un bilan des divers types de Cadhérines dans le muscle est disponible dans la revue [indiquée en référence](#). Une autre étude indique les variantes relatives au processus d'adhésion cellulaire que l'on rencontre [dans le muscle lisse](#). Il sera mis ici aussi un partenaire des Cadhérines dans le muscle lisse et la formation du [complexe Cadhérines/Caténines](#) comme un nouveau type de **système régulateur des muscles vasculaires**.

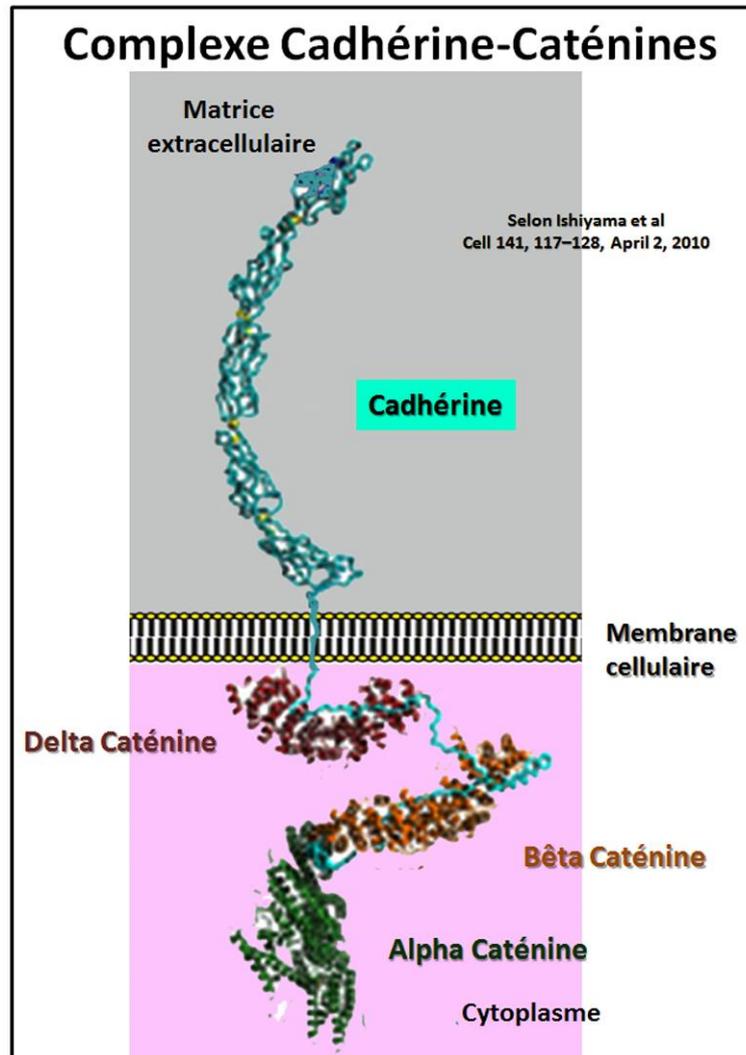
Actuellement la recherche sur une meilleure connaissance de la fonction des **Cadhérines** [montre que cette superfamille de protéines](#) est relativement complexe (études chez *c. elegans*). On identifie mieux le rôle des Cadhérines au niveau des processus de fusion [au niveau des myoblastes](#), et on sait maintenant isoler, caractérisé et mieux comprendre les mécanismes de régulation moléculaires des Cadhérines [au niveau des cellules souches](#).

Dans le **muscle cardiaque** on retrouve la **Cadhérine et la Caténine Alpha** mais de nouveau partenaires figurent également du côté cytoplasmique de la Cadhérine tels les protéines nommée PG: Plakoglobine; DP: Desmoplakine. L'ensemble réalise une régulation majeure de la fonction des disques intercalaires. Cela ouvre bien sur vers de nouvelle perspective pour traiter les [maladies cardiaques ou la désorganisation](#) des disques intercalaires serait découverte.



Comme on le réalise chaque organe possède son agencement particulier autour de sa Cadhérine spécifique et cette diversité des Cadhérine a obligé à organiser une codification la plus à jour possible et dans ce domaine on trouve en [2009 une analyse sur le rôle régulateur des Cadhérines](#), en [2010 un bilan sur l'évolution moléculaire de la superfamille des Cadhérine](#). Un tableau complet indique les membres les plus représentatifs de cette superfamille de protéine et on peut consulter plus de détails dans la référence indiquée.

Enfin dans le cas d'un muscle, en général les travaux s'accordent sur le fait que les Cadhérines sont impliquées dans trois grandes fonctions ; la mise en place du contact cellule-cellule, la transmission vers le contact cellule-cellule et la stabilité cellulaire. Deux de ces fonctions conduisent à une diminution de la tension inter cellulaire au niveau du contact cellule-cellule, favorisant ainsi une potentielle expansion ou modulation du contact – d'abord en transmettant une tension d'adhésion qui abaisse la tension interne cellulaire par le contact cellule-cellule, et d'autre part, par une signalisation vers le cytosquelette du système actomyosine afin de réduire la tension cellulaire au cours de la contraction musculaire. La troisième fonction de Cadhérines réside dans la formation de contacts cellule-cellule est dans la stabilisation et/ou la modulation de ces contacts. (voir détails dans [la référence indiquée](#))



Une étude détaillée dont certaines données seront largement illustrées dans le chapitre des Caténines démontre cependant que la stabilité de l'adhésion cellule-cellule est largement le fait d'une forte interaction de la partie cytoplasmique de la Cadhérine avec en particulier les formes Delta et Bêta Caténines, et que cet ensemble en incluant la présence de la protéine Alpha-Caténine permet de réguler l'action de la Cadhérine au niveau matrice extracellulaire et son association avec une autre portion extracellulaire d'une Cadhérine voisine. Le schéma présenté ci-contre illustre [le complexe entre Cadhérine et Caténines](#).

Cadhérines et Pathologies

Rapidement dès 1991 il apparaît que les Cadhérines sont des partenaires importants pour un bon [contact cellule-cellule](#). Les Cadhérines sont alors des candidats que l'on surveille particulièrement dans le cas de [métastase tumorale](#), mais également dans les **maladies concernant** les [artères coronaires](#). Cela fait bien sur apparaître les protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire comme des [potentielles cibles thérapeutiques](#) en cas de déficit de l'intégrité tissulaire et les pertes d'adhésion cellulaire. Ainsi comme **cibles thérapeutiques** dans [la fibrose](#), [2 protéines](#) sont mise en avant les **Intégrines et les Cadhérines**. Dès 1992 une culture de cellule humaine cancéreuse montre une [dysfonction de la Cadhérine](#) qui semble associée avec un défaut dans son association avec la forme **alpha de la Caténine**. Puis en 1996, il paraît [de mieux en mieux établi](#) qu'il existe **un lien entre le complexe Cadhérine/Caténines** déficient et son 'implication dans le processus de métastase et d'invasion cellulaire. L'évolution du [cancer de la prostate](#) implique la Cadhérine et sa fonction d'adhésion cellule-cellule.

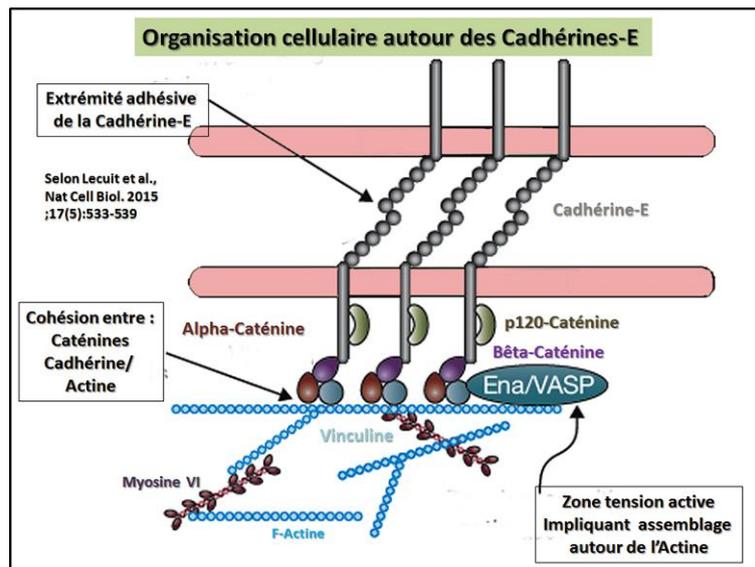
Dans les années 2000, un travail propose le **complexe Cadhérine-E/Caténines** comme [régulateur de l'invasion cancéreuse](#). Une surveillance particulière est portée sur l'expression de la [Cadhérine-P](#) dans le **cancer du sein**. Pour ce qui concerne le cancer de la vessie, [la mise en jeu des Cadhérines](#) est plus précisément analysée. Puis c'est la [Cadhérine-11 qui est rapportée comme capable de favoriser](#) les métastases dans les **cancers de la prostate et des cellules osseuses**. Les années 2010 et suivantes révèlent que **les Cadhérines** sont une [famille de protéines candidates](#) pour être responsables suite à une altération du [développement des cancers](#). Une analyse porte sur le cancer du sein et l'implication dans le [processus d'adhésion cellulaire des Cadhérines](#). Une cibles spécifique la [Cadhérine-13](#) est examinée plus spécifiquement en relation avec le développement d'un cancer. Une analyse comparative chez les [patients atteints légèrement et/ou à sévèrement de déficience intellectuelle](#), une **corrélation est faite** pour des altérations concernant soit la protéine KIRREL3 soit la **cadhérine-15 (CDH15)**. Le cytosquelette et les protéines associées [aux défaillances cardiaques](#) chez humaine sont alors analysées en détails en relation avec le rôle dans l'adhésion cellulaire des Cadhérines. Un bilan concerne alors [les Cadhérines et leurs implications](#) dans les **maladies cardiovasculaires**.

En 2009, la Cadhérine acquière le statut de responsable potentiel dans [les maladies cardiovasculaires](#). **En 2013**, on dresse les leçons des études menées chez la souris quant aux [défauts de signalisation et/ou d'adhérences](#) qui pourraient impliquer plus particulièrement la **N-Cadhérine**.

En 2014 un nouveau répertoire indique l'implication de la **Cadhérine-C** [dans les cancer](#) et des travaux impliquent les Pro Cadhérines dans les [maladies neurologiques](#).

Avancées depuis 2014

Une analyse récente de la **Cadhérine-N** au niveau du muscle lisse vasculaire montre son rôle [dans la signalisation et le contrôle vasomoteur](#) de cette protéine en regard de son rôle dans l'adhésion cellule-cellule. Puis récemment, un bilan donne une analyse sur la **Cadhérine-E**, mais également les autres membres de la superfamille des Cadhérines pour leur [rôle potentiel dans le cancer](#).

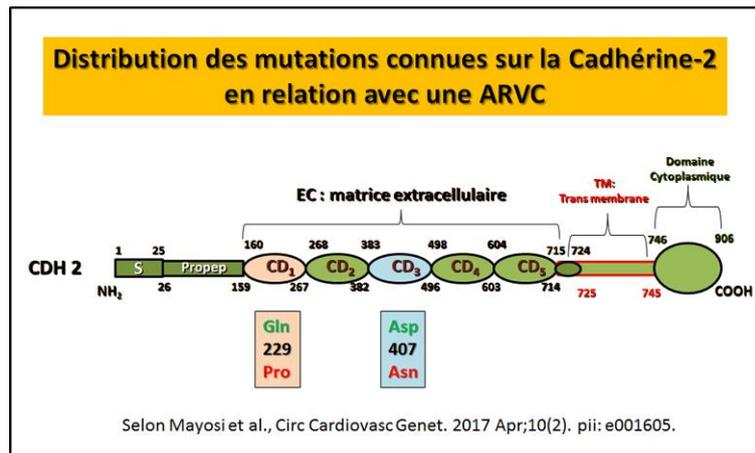


Au cours de la morphogénèse épithéliale, les jonctions adhésives impliquant la **Cadhérine-E** jouent un rôle important dans le couplage mécanique des protéines contractiles. Le concept de la contractilité cellulaire et de l'adhérence cellulaire via les E-Cadhérines est fonctionnellement intégrés par des voies de rétroaction biomécaniques qui opèrent sur des échelles moléculaires, cellulaires et tissulaires, comme cela est [rapporté dans l'article en référence](#). Une illustration montre l'organisation cellulaire autour de ces Cadhérines.

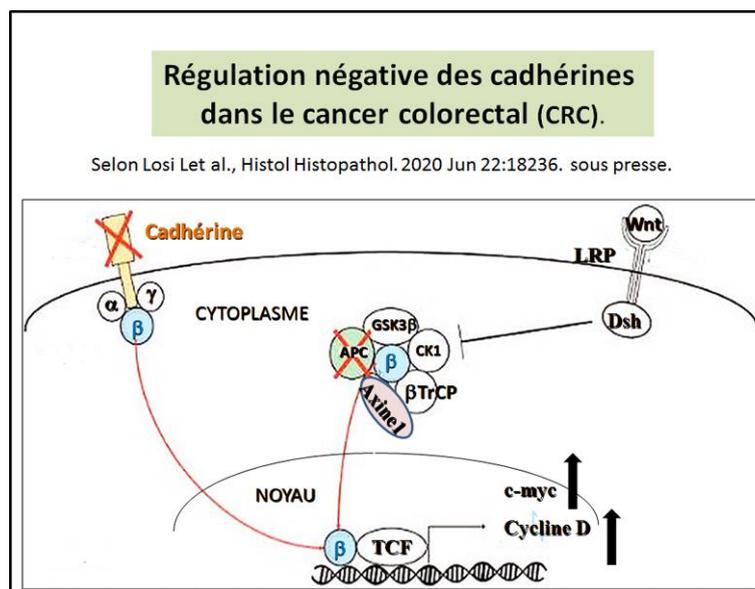
En 2017, un rôle de marqueur pronostique de l'[expression de la N-cadhérine est proposé chez les patients atteints de cancer invasif](#) de la vessie. Ainsi ce travail vise à mieux évaluer le rôle de la N-cadhérine en tant que biomarqueur pronostique chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non musculaire mais invasif (NMIBC). Les résultats présentés dans cette étude valide le fait que la détection du taux de présence de la N-cadhérine pourrait être incorporée comme un des outils prédictifs pour aider à la prévision de récurrence. Cela paraît intéressant surtout en aidant ainsi dans la sélection des patients concerné par les thérapies d'adjuvant et la planification de suivi d'un tel traitement. (Voir détails dans l'article en référence). L'intégrité de l'adhésion cellulaire est dirigée par une [interaction entre PAK5 avec l'E-cadhérine](#) dans les cellules cancéreuses de la vessie. Ce constat est maintenant acquis suite aux travaux sur le PAK5 exogène qui a récemment été décrit comme étant associé à une cellule. Cela spécifiquement au niveau des jonctions cellulaires et il est confirmé maintenant que le PAK5 endogène est localisé dans les jonctions cellulaires et interagit avec un complexe E-cadhérine. Cette présente étude propose que les niveaux d'expression de PAK5 puissent être utilisés comme un marqueur de pronostique pour la progression du cancer de la vessie (Bca = Blader cancer). Par ailleurs, le rôle de marqueur [pronostique pour l'expression de la N-cadhérine chez les patients atteints d'un cancer de la vessie](#) non musculaire invasif est analysé en détail dans le travail en référence. La N-cadhérine a été exprimée chez environ 40% des patients atteints d'un cancer invasif de la vessie (BCa). Son expression était associée à des caractéristiques de maladies biologiquement et pathologiquement adverses et à une survie pire sans récurrence. La N-cadhérine pourrait faire partie d'un ensemble de marqueur pour aider à la prise de décision clinique et pour proposer une thérapie adaptée pour le BCa. La version [E-cadhérine dans les carcinomes gastriques](#) est présentée dans cette étude en relations avec les paramètres histologiques et sa valeur en tant que marqueur de pronostique. En effet la forme E-cadhérine est l'un des biomarqueurs émergents qui est actuellement évalué dans la littérature dans le cadre de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT). Les résultats présentés ici renforcent encore le besoin d'études plus larges pour élucider

pleinement le rôle prédictif de l'E-cadhérine dans l'histoire naturelle du cancer gastrique (GC).

Dans un contexte non-musculaire, mais dans un contexte d'une meilleure connaissance des propriétés de l'adhésion cellule-cellule par la famille des Cadhérines une autre étude porte sur les structures extracellulaires qui relient les faisceaux apicaux de la stéréocilie aux cellules capillaires indispensables à la mécano-transduction de l'oreille interne. On va y découvrir la présence de deux de ces cadhérines, [la cadhérine-23 \(CDH23\)](#) et [la protocadhérine-15 \(PCDH15\)](#) qui y forment des filaments de liaison « extra-cellulaires ». Un schéma figure dans cette étude pour résumer l'association entre ces 2 formes de Cadhérines en rapport avec l'adhésion cellule-cellule.



Ce travail effectué en 2017 permet d'identifier des mutations sur la cadhérine de type 2 Identification en relation directe avec la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmique. Les données présentées [impliquent directement ces mutations sur la CDH2 comme de nouvelles causes génétiques de la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmique](#) (ARVC) et contribuent à une identification plus complète des gènes pathologiques impliqués dans la cardiomyopathie. Un schéma permet de dresser sur le portrait-robot de la CDH2 pour la distribution des mutations récemment découvertes à ce jour en relation avec une telle cardiomyopathie.

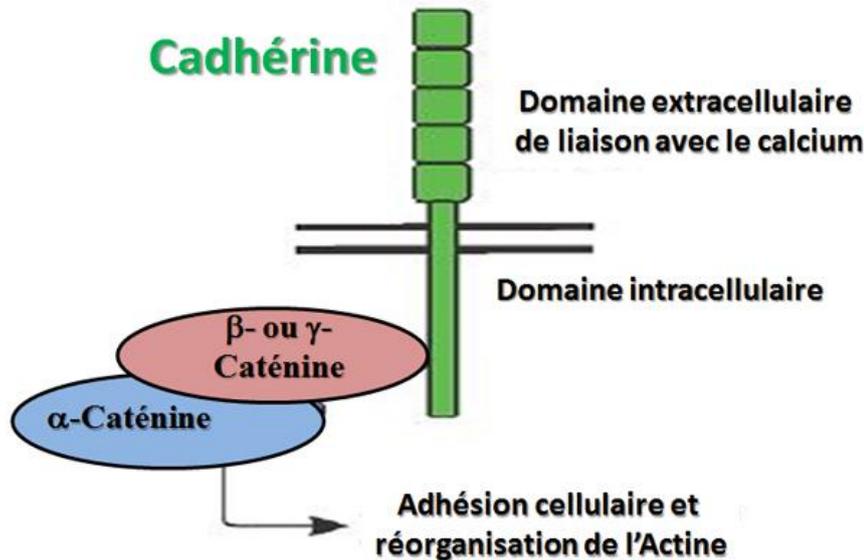


Cet autre travail en 2020 porte sur la [régulation négative des cadhérines: vers une meilleure compréhension de leur pertinence dans le cancer colorectal \(CRC\)](#). Cette revue examine les études publiées sur les cadhérines dont la régulation à la baisse a déjà été démontrée dans le CRC, en essayant d'établir une relation avec la méthylation du promoteur, la capacité à influencer la voie de signalisation Wnt / CTNNB1 (caténine bêta 1, bêta-caténine). Une illustration présentée ci-contre, résume les conséquences d'une régulation à la baisse de l'expression des cadhérine dans le cas d'un CRC et on trouve plus de détails sur ce processus et sur cette illustration dans le travail en référence.

En 2021, ce travail présente [l'expression immunohistochimique de la E-cadhérine et de la N-cadhérine dans les lésions urothéliales proliférantes](#) : **Nouveaux profils EMT potentiels pour la prédiction du cancer**. Le changement de cadhérine (CS), qui se traduit par une régulation à la baisse de l'E-cadhérine et une régulation à la hausse de la N-cadhérine, est une caractéristique reconnue de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), qui est une signature commune dans la cicatrisation des plaies et la carcinogénèse. Il est intéressant d'explorer le modèle de CS associé à l'EMT dans les phases précancéreuses ainsi que dans les catégories de cancer de la vessie variablement agressives. Dans cette étude, il est testé la CS signifiée par une réduction de l'expression de la E-cadhérine dans les cellules urothéliales et/ou une expression aberrante de la N-cadhérine dans les changements épithéliaux prolifératifs (PEC) associant l'inflammation, le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire (NMIBC), et le cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire (MIBC). Une étude immunohistochimique de la E-cadhérine et de la N-cadhérine a été réalisée pour 60 cas : 15 PEC, 8 NMIBC et 37 MIBC. Les schémas de CS ont été analysés : les schémas de CS anormaux ont été exprimés en tant que schémas de CS déviés, hybrides, co-négatifs et complets. L'expression de la E-cadhérine était significativement préservée dans les PEC (86,7 %), suivie des NMIBC (62,5 %) puis des MIBC (37,8 %) (P=0,004), tandis que la N-cadhérine présentait une expression aberrante évidente dans les MIBC (51,4 %) par rapport aux PEC (33,3 %) et aux NMIBC (25 %). Dans le groupe MIBC, les profils anormaux de cadhérine étaient les plus nombreux (70,3 %) et étaient associés à des indicateurs pronostiques défavorables. **Dans le contexte de la progression des NMIBC vers les MIBC, l'évaluation combinée de la E et de la N-cadhérine a montré la plus grande sensibilité (70,3 %) et la plus grande VPN (31,3 %), tandis que l'expression aberrante de la N-cadhérine a présenté la plus grande spécificité (75 %) et la plus grande valeur prédictive positive (90,5 %)**. Pour la prédiction du cancer, l'évaluation combinée de la E-cadhérine et de la N-cadhérine a montré la sensibilité la plus élevée (64,4 %) ; une E-cadhérine anormale a présenté la spécificité la plus élevée (86,7 %), la valeur prédictive positive la plus élevée (92,9 %) et la valeur prédictive négative la plus élevée (40,6 %). Dans le cadre du suivi post-thérapeutique, une signature EMT métastable sous la forme d'un CS partiel a été observée et pourrait refléter des populations dormantes résistantes.

Signalisation des **cadhérines** est nécessaire dans les neurones dérivés de Dbx1 pour une sortie respiratoire robuste

Selon Vagnozzi AN, et al., Elife. 2022 Dec 30;11:e82116.



En 2022, on va trouver dans cet article, [les fonctions coordonnées des cadhérines qui sculptent la connectivité du circuit moteur respiratoire](#). La respiration et les circuits moteurs qui la contrôlent sont essentiels à la vie. Au cœur des circuits respiratoires se trouvent les interneurons dérivés de Dbx1, qui génèrent le rythme et le modèle de la respiration, et les motoneurons phréniques (MN), qui fournissent la sortie motrice finale qui entraîne les contractions du muscle du diaphragme pendant l'inspiration. Malgré leur fonction critique, les principes qui dictent la façon dont les circuits respiratoires s'assemblent sont inconnus. Il est montré ici que l'activité coordonnée d'une cadhérine de type I (N-cadhérine) et de cadhérines de type II (Cadhérine-6, -9 et -10) est nécessaire à la fois dans les MNs et dans les neurones dérivés de Dbx1 pour générer une sortie motrice respiratoire robuste. L'inactivation des cadhérines spécifiques aux MN et aux Dbx1 chez la souris au cours d'une fenêtre de développement critique entraîne une létalité périnatale due à une insuffisance respiratoire et une réduction frappante de l'activité d'éclatement des MN phréniques. **Ce code combinatoire de cadhérines est nécessaire pour établir le corps cellulaire et la topographie dendritique des MN phréniques ; étonnamment, cependant, la position du corps cellulaire semble être dispensée pour le ciblage des MN phréniques par les entrées respiratoires descendantes.** Ces résultats démontrent que les cadhérines de type I et II fonctionnent en coopération tout au long du circuit respiratoire pour générer une sortie respiratoire robuste et révèlent de nouvelles stratégies qui conduisent à l'assemblage des circuits moteurs. Une illustration issue de l'article en référence montre que la **signalisation des cadhérines est nécessaire dans les neurones dérivés de Dbx1 pour une sortie respiratoire robuste**. La β - et la γ -caténine sont des facteurs intracellulaires obligatoires nécessaires à la fonction d'adhésion cellulaire médiée par les cadhérines. Nous avons utilisé l'inactivation de la β - et de la γ -caténine dans les interneurons dérivés de Dbx1 (Ctnnb1flox/flox;Jupflox/flox;Dbx1Cre, appelées souris $\beta\gamma$ -catDbx1 Δ) comme stratégie pour définir la fonction des cadhérines dans les populations respiratoires prémotrices.

En 2023, on rapporte dans cette analyse l'existence à ce jour, de la N-cadhérine classique comme étant la seule cadhérine décrite dans les péricytes. Mais [il est découvert ici que les péricytes expriment également la T-cadhérine \(H-cadhérine, CDH13\), un membre atypique de la superfamille ancré au glycosyl-phosphatidylinositol \(GPI\) qui a déjà été impliqué dans la régulation du guidage des neurites,](#) du comportement angiogénique endothélial, de la différenciation des cellules musculaires lisses et de la progression des maladies cardiovasculaires. L'objectif de cette étude était d'étudier la fonction de la T-cadhérine dans les péricytes. L'expression de la T-cadhérine dans les péricytes de différents tissus a été réalisée par analyse d'immunofluorescence. En utilisant le gain de fonction et la perte de fonction par lentivirus dans des péricytes humains cultivés, nous avons démontré que la T-cadhérine régule la prolifération, la migration et l'invasion des péricytes, ainsi que les interactions avec les cellules endothéliales pendant l'angiogenèse in vitro et in vivo. Les effets de la T-cadhérine sont associés à la réorganisation du cytosquelette, à la modulation de la cycline D1, de l' α -actine musculaire lisse (α SMA), de l'intégrine β 3, de la métalloprotéase MMP1 et des niveaux d'expression du collagène, et impliquent les voies de signalisation intracellulaire Akt/GSK3 β et ROCK. Nous rapportons également le développement d'une nouvelle lame de microcanaux 3-D multi-puits pour l'analyse facile de l'angiogenèse bourgeonnante à partir d'un micro-vaisseau bio-ingénierie in vitro. En conclusion, **ces données identifient la T-cadhérine comme un nouveau régulateur de la fonction des péricytes** et confirment qu'elle est nécessaire à la prolifération et à l'invasion des péricytes pendant la phase active de l'angiogenèse, tandis que la perte de la T-cadhérine fait passer les péricytes à l'état de myofibroblastes, ce qui les rend incapables de contrôler le comportement **angiogénique de l'endothélium.**

En 2024, cette étude montre que [l'adhésion dépendante des cadhérines est nécessaire à l'ancrage et au maintien de la niche des cellules souches musculaires.](#) L'adhésion entre les cellules souches et leur niche fournit un ancrage stable et des signaux pour maintenir des propriétés telles que la quiescence. Les cellules souches musculaires squelettiques (CSM) adhèrent à une myofibre adjacente par l'intermédiaire de complexes cadhérine-caténine. Des études antérieures sur les cadhérines N et M dans les CSM ont révélé que si la cadhérine N est nécessaire à la quiescence, elles sont collectivement dispensables pour la localisation de la niche des CSM et l'activité régénératrice. Bien que d'autres cadhérines soient exprimées à de faibles niveaux, ces résultats soulèvent la possibilité que les cadhérines ne soient pas nécessaires à l'ancrage des CSM dans la niche. Pour répondre à cette question, il a été retiré conditionnellement des MuSC la b-caténine et la g-caténine et, séparément, l'E-caténine et la forme T-caténine, des facteurs essentiels pour l'adhésion dépendante des cadhérines. Les MuSC déficientes en caténine sortent de la quiescence de la même manière que les MuSC déficientes en N-/M-cadhérine, mais sortent de la niche et sont épuisées. Des approches combinées in vivo, ex vivo et de séquençage de l'ARN d'une seule cellule révèlent que l'attrition des MuSC se produit via une différenciation précoce, une réinsertion dans la niche et une fusion avec des myofibres. **Ces résultats indiquent que l'adhésion dépendante de la cadhérine est nécessaire à l'ancrage des CSM dans leur niche et à la préservation du compartiment des cellules souches.** En outre, des fonctions séparables régulées par la cadhérine régissent la localisation de la niche, la quiescence et le maintien des CSM. Voir le schéma didactique de la figure N°7 de l'article en référence

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **les Cadhérines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) Chaque isoforme de **Cadhérine** avec son lot de références historiques.

B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

- **Protéine :** CADHERIN 15; [CDH15](#)
- **Protéine :** CADHERIN 5; [CDH5](#) (vasculaire)
- **Protéine :** CADHERIN 13; [CDH13](#) (cardiaque)
- **Protéine :** CADHERIN 2; [CDH2](#) ; CADHERIN 12; [CDH12](#) (neurones) ;
- **Protéine :** CADHERIN 1; [CDH1](#) (épithélium)
- **Pathologies associées:** pas de mutation trouvée actuellement